

Flutikasonifuroaatti/vilanteroli

Relvar Ellipta 92/22 µg ja 184/22 µg inhalaatiojauhe, annosteltu, Glaxo Group Limited

Relvar Ellipta on kerran päivässä inhaloitava pitkävaikutteisen β_2 -agonistin ja kortikosteroidin yhdistelmävalmiste astman ja keuhkohtaumataudin säännölliseen hoitoon. Astmapotilailla se vähentää pahenemisvaiheita pelkkää flutikasonifuroaattia enemmän ja keuhkohtaumatautia sairastavilla enemmän kuin yksinään käytetty vilanteroli.

Keuhkohtaumataudin (COPD) tehokkain hoitokeino on tupakasta vieroitus. Potilaille, joiden pahenemisvaiheriski arvioidaan suureksi, lääkehoidoksi valitaan ensisijaisesti joko inhaloitavan kortikosteroidin ja pitkävaikutteisen β_2 -agonistin kiinteä yhdistelmä tai pitkävaikutteinen antikolinergi. Inhalaatiosteroidi kuuluu myös keuhkohtauma-astmafenotyyppiin potilaiden lääkitykseen.

Jos astmapotilaan oireet eivät pysy kurissa keskusuuralla annoksella tulehdusta rauhoittavaa inhalaatiosteroidia ja oirelääkkeenä käytettävällä nopeavaikutteisella β_2 -agonistilla, tehostetaan hoitoa lisäämällä joko pitkävaikutteinen β_2 -agonisti, leukotrienisalpaaja, tiotropium tai teofylliini.

Relvar Elliptassa kortikosteroidiin on yhdistetty uusi pitkävaikutteinen β_2 -agonisti vilanteroli. Flutikasoni on propionaattina laajalti käytössä myös inhalaationa, mutta Relvar Ellipta on ensimmäinen flutikasonifuroaattia sisältävä inhalaatiovalmiste. Valmisteesta vapautuu 22 µg vilanterolia ja vahvuudesta riippuen 92 tai 184 µg flutikasonifuroaattia annosta kohden.

Astman hoitoon Relvar Ellipta on hyväksytty molempina vahvuuksinaan käytettäväksi niille aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille, joiden oireita ei ole saatu riittävästi hallintaan inhaloitavilla kortikosteroideilla ja tarvittaessa käytettävillä lyhytvaikutteisilla β_2 -agonisteilla. Keuhkohtaumatauti on hyväksytty käyttöaiheeksi ainoastaan 92 µg flutikasonifuroaattia vapauttavalle vahvuudelle. COPD:hen Relvar Ellipta on tarkoitettu niiden aikuisten oireenmukaiseen hoitoon, joiden uloshengityksen sekuntitilavuus (FEV1) on alle 70 % viitearvosta bronkodilataatiokokeen jälkeen ja joilla on toistuvia pahenemisvaiheita säännöllisestä bronkodilataattorihoidosta huolimatta.

Molemmissa käyttöaiheissa annostus on yksi inhalaatio kerran vuorokaudessa. Lääke voidaan ottaa joko aamuisin tai iltaisin. Inhalaattori sisältää joko 14 tai 30 lääkeannosta.

Farmakologia

Vilanteroli on niin sanottu ultrapitkävaikutteinen selektiivinen β_2 -agonisti. Inhaloituna sen keuhkoputkia laajentava vaikutus alkaa minuuteissa ja kestää vuorokauden ajan. Kuten muidenkin β -agonistien, myös vilanterolin vaikutukset johtuvat ainakin osittain solunsisäisen adenyylaattisyklaasin stimulaatiosta. Adenyylaattisyklaasi katalysoi ATP:n muuttumista syklisteksi AMP:ksi, jonka määrän lisääntyminen puolestaan relaxoi keuhkoputkien sileää lihasta ja hillitsee välittömän yliherkkyyden välittäjäaineiden vapautumista erityisesti syöttösoluista.

Kortikosteroidina flutikasonifuroaatti vaikuttaa laajasti eri solutyyppeihin ja välittäjäaineisiin, mutta tarkkaa anti-inflammatorista vaikutusmekanismia astman ja keuhkohtaumataudin oireisiin ei tunneta. Astmapotilaiden hoidossa 100 µg flutikasonifuroaattia kerran vuorokaudessa vastaa noin 250 µg:aa flutikasonipropionaattia kahdesti vuorokaudessa.

Kortikosteroidit ja pitkävaikutteiset β_2 -agonistit vaikuttavat myös ristiin toistensa kohdereseptoreiden toimintaan, ja niiden yhteiskäyttö voi tehostaa anti-inflammatorista vaikutusta. Flutikasonifuroaattilla ja vilanterolilla tämä synergistinen interaktio on osoitettu keuhkohtaumatautipotilailla.

Teho

Relvar Elliptan tehoa astman hoidossa selvittäneisiin kolmeen pivotaalitutkimukseen osallistui yhteensä yli 3 200 potilaasta. Tutkimuksista kahdessa valmistetta verrattiin pelkkään flutikasonifuroaatti- tai flutikasonipropionaatti-inhalaatiojauheeseen ja lumelääkkeeseen. Tehon ensisijainen päätemuuttuja näissä tutkimuksissa oli muutos FEV1:ssä.

Relvar Ellipta 92/22 µg paransi 12 viikon hoidon jälkeen FEV1-jäännösarvoa 172 ml enemmän kuin lumevalmiste, mutta ei ollut pelkkää flutikasonifuroaattia merkitsevästi parempi. Lääkevalmistekomitea (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) katsoi kuitenkin, että tällä Relvar Elliptan vahvuudella havaitut muutokset keuhkojen toimintaparametreissa ja oiremuuttujissa olivat kliinisesti merkityksellisiä ja että ne vastaavat suuruudeltaan muilla inhaloitavien kortikosteroidien ja pitkävaikutteisten β_2 -agonistien yhdistelmävalmisteilla todettuja.

Relvar Ellipta 184/22 µg paransi 24 viikon hoidon jälkeen FEV1-jäännösarvoa 193 ml enemmän kuin flutikasonifuroaatti ja 210 ml enemmän kuin kahdesti päivässä otettu flutikasonipropionaatti. Kolmannessa tutkimuksessa Ellipta 92/22 µg -valmistetta käyttäneistä 12,8 %:lla esiintyi vuoden aikana yksi tai useampi vaikea astman pahenemisvaihe, kun vastaava osuus pelkkää flutikasonifuroaattia saaneista oli 15,9 %.

Tehoa keuhkohtaumataudin oireisiin tutkittiin neljässä pivotaalitutkimuksessa yli 5 500 potilaalla. Näistä kahdessa tutkimuksessa Relvar Elliptan eri annoksia verrattiin yksinään annettuun flutikasonifuroaattiin ja vilanteroliin sekä lumelääkkeeseen, ja tehon ensisijainen päätemuuttuja oli FEV1 24 viikon jälkeen. Relvar Ellipta 92/22 µg paransi FEV1-jäännösarvoa keskimäärin 129 ml enemmän kuin lumelääke, mutta se ei ollut merkitsevästi parempi kuin pelkkä vilanteroli.

Kahdessa muussa tutkimuksessa keskivaikeita tai vaikeita pahenemisvaiheita tuli Relvar Elliptan vuorokausiannosta 92/22 µg käyttäneille vuoden aikana keskimäärin 0,81 ja pelkkää vilanterolia käyttäneille 1,11. Relvar Ellipta 184/22 µg ei vähentänyt pahenemisvaiheita enempää kuin vahvuus 92/22 µg.

Haittavaikutukset

Molempien käyttöaiheiden osalta yleisimmät haittavaikutukset olivat päänsärky ja nenänielun tulehdus, ja haittavaikutusten ilmaantuvuus oli yleisesti samaa luokkaa kuin muilla tämän ryhmän lääkkeillä. Vakavina haittavaikutuksina ilmoitettiin keuhkokuumeita ja luunmurtumia. Keuhkokuume on inhaloitavien kortikosteroidien tunnettu luokkahaittavaikutus. Sitä raportoitiin Relvar Elliptan käyttäjillä enemmän keuhkohtaumataudin kuin astman hoitoa koskeneissa tutkimuksissa ja vahvuudella 184/22 µg enemmän kuin vahvuudella 92/22 µg. Kliinisissä tutkimuksissa oli kuitenkin menetelmäpuutteita tämän haittavaikutuksen määrittelyn osalta, mikä vaikeutti valmisteen käyttöön liittyvän keuhkokuumeen riskin luotettavaa arviointia.

Pohdinta

Toistaiseksi ei ole osoitettu, että Relvar Ellipta olisi tehokkaampi kuin markkinoilla jo olevat inhaloitavan kortikosteroidin ja pitkävaikutteisen β_2 -agonistin yhdistelmävalmisteet. Hakemuksessa ei myöskään asianmukaisesti osoitettu vahvuuden 92/22 µg keuhkofunktiolla mitattua paremmuutta astmapotilailla pelkkään flutikasonifuroaattiin verrattuna eikä keuhkohtaumapotilailla pelkkään vilanteroliin verrattuna. 11 CHMP:n jäsentä 30:stä olikin eri mieltä komitean suosituksesta myöntää valmisteelle myyntilupa.

Koska flutikasonifuroaatin korkeammasta vuorokausiannoksesta ei ollut lisähyötyä keuhkoastmataudin hoidossa ja keuhkokuumetta ilmoitettiin sillä useammin, tähän käyttöaiheeseen hyväksyttiin ainoastaan 92/22 µg:n vahvuus. Riskienhallintasuunnitelman mukaisesti myyntiluvan haltijalta edellytetään vielä muihin lääkkeisiin vertailevia lisätutkimuksia, jotta Relvar Elliptan aiheuttaman keuhkokuumeen riski voidaan selvittää tarkemmin.

Relvar Elliptan merkittävimäksi eduksi voidaan katsoa vuorokauden antoväli. Se on ensimmäinen kerran päivässä otettava inhaloitavan kortikosteroidin ja β-agonistin yhdistelmävalmiste keuhkoastmataudin hoitoon. Astman hoidossa tämä antoväli on aiemmin ollut mahdollinen formoterolin ja budesonidin sekä salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmävalmisteilla. Relvar Elliptan potentiaalisilla käyttäjillä on jo ennestään yksi tai useampi inhalaattori käytössään, joten yhdestä laitteesta kerran päivässä otettava yhdistelmävalmiste voi parantaa hoitoon sitoutumista.

Vesa Mustalammi
LL, farmaseutti
Ylilääkäri, Fimea

Artikkeli on kirjoitettu 7.5.2014 ja julkaistu Sic!-verkkolehdessä 14.7.2014.

Korjaukset 4.9.2014 ja 9.9.2014:

- Ensimmäinen kappale muutettu 13.6.2014 päivitetyn keuhkoastmataudin Käypä hoito -suosituksen mukaiseksi.
- Korjattu ja täydennetty viittaukset flutikasonifuroaattiin ja -propionaattiin.
- Lisätty viimeiseen kappaleeseen maininta salmeterolin ja flutikasonipropionaatin yhdistelmävalmisteesta.

[Takaisin](#)

KIRJALLISUUTTA

Keuhkoastmatauti. Käypä hoito -suositus (päivitetty 13.6.2014). www.kaypahoito.fi.

HYVÄ TIETÄÄ

Relvar Ellipta -lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 19.9.2013. Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi on välilehdellä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdellä Product information. Valmisteyhteenvetoon on linkki myös Fimean verkkosivuilta osoitteesta www.fimea.fi: Lääketieto > Lääkehaku lääkevalmisteen nimen mukaan.
